

## MARNOTRAWSTWO BADAWCZE I POSTĘP W MEDYCYNIE

– Mateusz Wasylewski –

Na początku 2016 roku prowadzone we Francji badanie kliniczne I fazy, dotyczące substancji oznaczonej akronimem BIA-10-2474, zakończyło się śmiercią jednego z ochotników biorących udział w eksperymencie. Czterech innych uczestników doznało poważnych ubytków neurologicznych – najprawdopodobniej czeka ich trwałe kalectwo. Czy można było zapobiec tej sytuacji? A może badania kliniczne substancji będących potencjalnymi lekami zawsze muszą nieść ze sobą ryzyko, bez którego nie byłoby postępu w medycynie? Odpowiedzi na te pytania nie dotyczą jedynie opisanego poniżej badania – zwracają uwagę na palący problem określany mianem marnotrawstwa badawczego (*research waste*).

Mówiąc najogólniej, marnotrawstwo powstaje na różnych etapach prowadzenia badań biomedycznych: gdy stawiane są niewłaściwe pytania badawcze, gdy same badania są źle projektowane i prowadzone, gdy dostępne wyniki nie są raportowane we właściwy sposób lub gdy niesatysfakcjonujące sponsorów rezultaty nigdy nie są publikowane. Prowadzi to do sytuacji, w której nie tylko marnuje się mnóstwo czasu i zasobów, ale również naraża się pacjentów, którzy biorą udział w badaniach niewnoszących nic istotnego do poszerzenia naszej wiedzy medycznej. Jest to problem, z którym w ostatnich latach mierzy się coraz więcej naukowców związanych z medycyną opartą na dowodach (EBM) i etyką medyczną. Wśród nich jednym z najsłynniejszych jest John Ioannidis, który badą, jak dochodzi do powstawania marnotrawstwa podczas prowadzenia badań biomedycznych. Proponowane są również rozwiązania, które mają pomóc przeciwdziałać temu zjawisku. Opisana poniżej sytuacja stanowi przykład tego, jak błędy w planowaniu i prowadzeniu badania mogą przyczyniać się do powstawania marnotrawstwa badawczego. Pokazuje też, że takie błędy mogą mieć tragiczne skutki.

Badanie o którym mowa, prowadzone było przez firmę BioTrial na zlecenie portugalskiej firmy farmaceutycznej Bial. Planowano, że będzie obejmowało łącznie 128 kobiet i mężczyzn w wieku 18–55 lat. Dziewięćdziesięcioro z nich miało otrzymywać aktywną substancję, a pozostali placebo. Każda osoba włączona do badania miała przebywać w ośrodku należącym do BioTrial, zażywając BIA-10-2474 przez 10 dni, a następnie pozostawać pod obserwacją. Sponsor badania oczekiwał, że substancję tę będzie można będzie stosować w leczeniu chronicznego bólu, zaburzeń motorycznych w chorobie Parkinsona, stwardnieniu rozsianym, nowotworach, nadciśnieniu i otyłości.

Badania tego typu prowadzi się jako część standardowego postępowania, mającego dowieść skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych substancji/leków w określonych chorobach u ludzi. Badania fazy I, od których rozpoczyna się takie postępowanie, prowadzone są zazwyczaj z udziałem zdrowych ochotników (z wyjątkiem onkologii) i mają na celu wyłonienie tzw. dawki terapeutycznej, która będzie stosowana

jako dawka docelowa w badaniach dalszych faz, jak również określenie, w jaki sposób podawana substancja jest metabolizowana w ludzkim organizmie. Badanie to umożliwia także wstępną ocenę bezpieczeństwa potencjalnej terapii. Sami ochotnicy otrzymują wynagrodzenie finansowe za udział w eksperymencie (w przypadku feralnego francuskiego badania było to 1900 euro i zwrot kosztów podróży).

W trakcie badania podawano coraz wyższe, pojedyncze dawki BIA-10-2474. Problemy pojawiły się po pięciu dniach podawania dawki 50 mg – u jednego z uczestników rozwinęły się objawy neurologiczne przypominające udar i hospitalizowano go. Następnego dnia u czterech kolejnych uczestników wystąpiły podobne objawy i również zostali oni hospitalizowani. Pierwszy z pacjentów zmarł po 7 dniach w śpiączce, w czasie której stwierdzono śmierć mózgu. Pozostali mają powikłania neurologiczne o różnym nasileniu takie jak zawroty głowy, problemy ze snem i zaburzenia widzenia o nasileniu tak dużym, że mogą uniemożliwiać im normalne funkcjonowanie.

Już na tym etapie można dostrzec, że prowadzący badanie popełnili trzy błędy. Po pierwsze: wszystko wskazuje na to, że osoby biorące udział w badaniu rozpoczynały przyjmowanie leku równocześnie. Podawanie substancji najpierw jednemu z ochotników a następnie dokładna obserwacja, zanim potencjalny lek dostaną pozostałe osoby, pozwoliłoby uchronić pozostałych uczestników w razie gdyby u pierwszego rozwinęły się niepokojące objawy.

Po drugie: prowadzący badanie nie wzięli pod uwagę, że farmakokinetyka BIA-10-2474 (czyli jego wchłanianie i dystrybucja) wcale nie zmienia się w sposób liniowy w zależności od dawki. Planując dawki wielokrotne, nie brano również pod uwagę akumulacji leku w organizmie. W szeregu analiz niefortunnego badania podkreślano, że przeskok od dawki 20 mg do dawki 50 mg jest zbyt gwałtowny i nie znajduje uzasadnienia we wcześniejszych badaniach nad dystrybucją leku w organizmie.

Po trzecie: całe badanie zostało wstrzymane dopiero, gdy u pierwszego z pacjentów rozwinęły się już objawy przypominające udar i zapadł w śpiączkę, a nie wcześniej, kiedy zaczął uskarżać się na zawroty głowy czy pogorszenie wzroku, lub gdy przyjęto go do szpitala.

Czy takie działanie leku można było przewidzieć? To prawda, że badania służące poznaniu toksyczności potencjalnych leków są w nieodzowny sposób ryzykowne i może dojść do nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych. Okazuje się jednak, że firma Bial posiadała pewne przesłanki, mogące wskazywać na toksyczne działanie BIA-10-2474. W badaniach prowadzonych na zwierzętach kilka małp i psów przyjmujących najwyższe dawki substancji padło lub musiało zostać uśpionych z powodu uszkodzeń, najprawdopodobniej wywołanych toksycznością substancji. Nie jest jasne, czy Bial przedstawił te dane firmie BioTrial, zanim rozpoczęte zostały badania na ludziach. Francuska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ANSM) badająca całą sprawę nie stwierdziła istnienia w badaniach przedklinicznych przesłanek, które mogłyby prowadzić do zaniechania badań na ludziach. Komisja powołana przez agencję wskazuje jednak na liczne uchybienia i pomyłki w materiałach przekazanych firmie BioTrial przez sponsora badania.

Powyższa historia zmobilizowała wszystkie ogniwa regulujące i nadzorujące badania z udziałem ludzi w biomedycynie. Europejska Agencja Leków (EMA) we współpracy z państwami członkowskimi Unii Europejskiej w krótkim czasie zapropo-

nowała nowelizację wytycznych badań klinicznych fazy 1. Głos zabrali także bioetycy zajmujący się etycznymi aspektami prowadzenia badań z udziałem ludzi. Zwracają oni przede wszystkim uwagę właśnie na problem marnotrawstwa badawczego. W przypadku BIA-10-2474 polegało ono na błędnym oszacowaniu ryzyka i korzyści fazy 1, na podstawie marnej jakości danych z badań przedklinicznych (z udziałem zwierząt). Niewłaściwie zadane było pytanie badawcze (czyli pytanie o działanie substancji u ludzi), wadliwy okazał się schemat badania, błędem były zbyt gwałtowne przejścia pomiędzy badanymi dawkami a także podanie dawki zbyt wielu pacjentom w tym samym czasie.

Dyskusje nad BIA-10-2474 to jeden z tych momentów, w których propozycje teoretyczne oparte o wiarygodne dane, wypracowane przy ścisłej współpracy etyków i badaczy, wyznaczają ramy prowadzenia badań klinicznych. Etyka badań biomedycznych rozwija się najsilniej właśnie w momentach ujawnianych nieprawidłowości. Tak powstał zarówno Kodeks Norymberski, ogłoszony w odpowiedzi na medyczne eksperymenty nazistów, Raport Belmoncki, będący reakcją na skandal the Tuskegee Syphilis Study, jak i wiele pomniejszych ram etyczno-prawnych.

Od jakości tych regulacji zależy zarówno bezpieczeństwo uczestników badań, jak i efektywność rozwoju nowych leków, a więc i postęp w medycynie. Pozostaje mieć zatem nadzieję na dobrą jakość nowych ram etycznych i metodologicznych wypracowanych po skandalu z BIA-10-2474.

## Literatura

- Butler D., Callaway E. (2016), *Scientists in the Dark after French Clinical Trial Proves Fatal*, „Nature” 529 (7586): 263–264. doi:[10.1038/nature.2016.19189](https://doi.org/10.1038/nature.2016.19189)
- Fitzgerald S. (2016), *Death and Other Adverse Events in French Drug Trial Raise Questions About Testing Safety and Ethics*, „Neurology Today” 16 (23): 45–51. doi:[10.1097/01.NT.0000511216.88490.eb](https://doi.org/10.1097/01.NT.0000511216.88490.eb)
- Ioannidis J.P. (2005), *Why Most Published Research Findings Are False*, „PLoS Medicine” 2 (8): e124. doi:[10.1371/journal.pmed.0020124](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124)
- Kaur R., Sidhu P., Singh S. (2016), *What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global Speculations and Recommendations for Future Phase I Trials*, „Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics” 7 (3): 120–126. doi:[10.4103/0976-500X.189661](https://doi.org/10.4103/0976-500X.189661)

Mateusz Wasylewski – doktorant na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Członek zespołu REMEDY, Research Ethics in Medicine Study Group.

Artykuł powstał dzięki dofinansowaniu z Instytutu Filozofii UJ w ramach projektu „Zintegrowany system zdalnego nauczania w IF UJ”.